

Année 1959

N°

313

THÈSE
pour le
Docteur de l'Université de Paris
(Mention Médecine)

par

JAMES William

2 Décembre 1932 à Shanghai (Chine)

Présentée et soutenue publiquement le

Contribution à l'étude de la
Dégénérescence Hépatocentrique

(Maladie de Wilson)

Président : M. le Prof. M. LAMY

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année : 1959

T H E S E

N°

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE PARIS

(Mention Médecine)

par

J A M E S William

2 Décembre 1932 à SHANGHAI (CHINE)

Présentée et soutenue publiquement le

1959

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE LA DEGENERESCENCE HEPATO-LENTICULAIRE

(MALADIE DE WILSON)



Président : Mr. Maurice LAMY, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Bénard (H), Brocq (P), Bulliard (H), Cadénat (F), Chabrol (Et), Champy (C), Chevalier (P), Debré (R), Donzelot (E), Gastinel (P), Guillain (G), Halphen (E), Harvier (P), Hazard (R), Heuyer (G), Laroche (G), Laubry (Ch), Lemaître (F), Lévy-Solal (E), Lhermitte (J), Lian (C), Loeper (M), Marion (G), Mathieu (P); Mocquot (P), Mondor (H), Monod (R), Mulon (P), Olivier (E), Richet (Ch), Strohl (A), Tanon (L), Velter (E)

DOYEN.....Léon Binet, Membre de l'Institut.

Assesseur.....Jean Verne.

(I) PROFESSEURS MM.

ANATOMIE.....	G. CORDIER
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	A. DELARUE
ANESTHESIOLOGIE	J. BAUMANN
BACTERIOLOGIE	R. FASQUELLE
BIOCHIMIE MEDICALE	M. F. JAYLE
BIOLOGIE APPLIQUE A L'EDUCATION PHYSIQUE ET AUX SPORTS	P. CHAILLEY-BERT
BIOLOGIE MEDICALE	R. FAUVERT
CANCEROLOGIE MEDICALE ET SOCIALE	J. BERNARD
CLINIQUE CANCEROLOGIQUE	H. REDON
CLINIQUE DE CARDIOLOGIE	M. MOUQUIN
CLINIQUES CHIRURGICALES	
Beaujon	A. SICARD
Cochin	J. QUENU
Hôtel Dieu	G. MENEGAUX
Salpêtrière	P. MOULONGUET
CLINIQUE CHIRURGICALE REPARATRICE ET ORTHOPEDIQUE	R. MERLE D'AUBIGNE
CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIO-VASCUL.	F. DE GAUDART D'ALLAINES
CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE ET ORTHOPEDIE	M. FEVRE
CLINIQUE DE CHIRURGIE PLEURO-PUL.	J. MATHEY
CLINIQUE GENETIQUE MEDICALE	M. LAMY
CLINIQUE GYNECOLOGIQUE	P. FUNCK-BRENTANO
CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITQUES	R. DEGOS
CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS	J. CATHALA
CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSE	P. MOLLARET
CLINIQUE DES MALADIES MENTALES ET DE L'ENCEPHALE	J. DELAY
CLINIQUE DES MALADIES METABOLIQUES	J. HAMBURGER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556003_0017

CLINIQUE DES MALADIES DU SANG
 CLINIQUE DES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX
 Bichat
 CLINIQUES MEDICALESBrôussais
Cochin
Hôtel-Dieu
 CLINIQUE MEDICALE D'HYDRO-CLIMATOLOGIE
 THERAPEUTIQUE
 CLINIQUE MEDICALE PROPEDEUTIQUE
 CLINIQUE MEDICO-SOCIALE DU DIABETE
 SUCRE ET DES MALADIES DE LA NUTRITION
 CLINIQUE DE NEURO-CHIRURGIE
 Baudeloque
 CLINIQUES OBSTETRICALES Port-Royal
 Tarnier
 CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE
 CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE
 CLINIQUE DE PEDIATRIE SOCIALE
 CLINIQUE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE
 CLINIQUE PSYCHIATRIQUE INFANTILE
 CLINIQUE DE PUERICULTURE
 CLINIQUE RHUMATOLOGIQUE MEDICALE & SOCIALE
 CLINIQUE STOMATOLOGIQUE
 CLINIQUE THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE
 CLINIQUE THERAPEUTIQUE MEDICALE
 CLINIQUE UROLOGIQUE
 ELECTROPHYSIOLOGIE MEDICALE (chaire à titre
 personnel)
 EMBRYOLOGIE
 HISTOIRE DE LA MEDECINE & DE LA CHIRURGIE
 HISTOLOGIE
 HYGIENE & CLINIQUE DE LA PREMIERE ENFANCE
 HYGIENE & MEDECINE PREVENTIVE
 MEDECINE LEGALE
 MEDECINE DU TRAVAIL
 PARASITOLOGIE
 PATHOLOGIE CHIRURGICALE
 PATHOLOGIE EXOTIQUE
 PATHOLOGIE EXPERIMENTALE & COMPAREE
 PATHOLOGIE HUMORALE & IMMUNOLOGIE EXPERI-
 MENTALE (chaire à titre personnel)
 PATHOLOGIE MEDICALE
 PATHOLOGIE & THERAPEUTIQUE GENERALES
 PHARMACOLOGIE & MATIERE MEDICALE
 PHYSIOLOGIE
 PHYSIQUE MEDICALE
 RADIOLOGIE MEDICALE
 TECHNIQUE CHIRURGICALE
 THERAPEUTIQUE

MARCHAL (G.)
 ALAJOUANINE (T.)
 JUSTIN-BESANCON (L.)
 DE GENNES (L.)
 MOREAU (R.)
 BARIETY (M.)
 DEBRAY (C.)
 PASTEUR VALLERY-RADOT(L.)
 BOULIN (R.)
 PETIT-DUTAILLIS (D.)
 LACOMME (M.)
 VARANGOT (J.)
 LANTUEJOUL (P.)
 RENARD (G.)
 AUBIN (A.)
 MARIE (J.)
 BERNARD (E.)
 MICHAUX (L.)
 LELONG (M.)
 COSTE (F.)
 DECHAUME (M.)
 SENEQUE (J.)
 LEMAIRE (A.)
 FEY (B.)
 DJOURNO (A.)
 GIROUD (A.)
 SOULIE (P.)
 VERNE (J.)
 TURPIN (R.)
 JOANNON (C.)
 PIEDELIEVRE (R.)
 DESOILLE (H.)
 GALLIARD (H.)
 COUVELAIRE (R.)
 LAVIER (G.)
 LENEGRE (J.)
 MERKLEN (F.)
 DECOURT (J.)
 GARCIN (J.)
 CHEYMOL (J.)
 BINET (L.)
 DOGNON (A.)
 DESGREZ (H.)
 PATEL (J.)
 BROUET (G.)

(II) PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
 ET MAITRES DE CONFERENCE - AGREGES

	MM,
ANATOMIE	DELMAS (A.) pr.s.ch.
	CABROL (C.)
	DEBEYRE (J.)
	OLIVIER (G.)
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	GAUTHIER-VILLARS (Melle P)
	pr.s.ch.
	BÜSSER (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
ANESTHESIOLOGIE	N... N...
BACTERIOLOGIE	HAUDUROY P. pr.s.ch.
	NEVOI (A.) pr.s.ch.
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
	BARBIER (P.)
BIOCHIMIE MEDICALE	ETTORI (J.) pr.s.ch.
	DESGREZ (P.) pr.s.ch.
	POLONOVSKI (J.)
	SCHAPIRA (G.)
	BOULIERE (F.)
BIOLOGIE MEDICALE	N... N...
CARCINOLOGIE	DUPERRAT (B.)
DERMATO-SYPHILIGRAPHIE	N...
ELECTRO-RADIOLOGIE	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
EMBRYOLOGIE	N... N...
HEMATOLOGIE	N...
HISTOLOGIE	COUJARD (R.) pr.s.ch.
	N... N...
	N...
HYDROLOGIE	CORNET (A.)
HYGIENE	BOYER (J.) pr.s.ch.
	DEPARIS (M.) pr.s.ch.
MALADIES INFECTIEUSES	BASTIN (R.)
MEDECINE LEGALE	DEROBERT (L.) pr.s.ch.
	GAULTIER (M.)
	HADENGUE (A.)
MEDECINE DU TRAVAIL	ALBAHARY (C.)
NEURO-CHIRURGIE	DAVID (M.)
NEUROLOGIE	LHERMITTE (F.)
OBSTETRIQUE	GRASSET (J.)
	LE LORIER (G.)
	LEPAGE (F.)
	MERCER (R.)
	MORIN (P.)
	RAVINA (J.)
	ROBEY (M.)
OPHTALMOLOGIE	BREGEAT (P.)
	DESVIGNES (P.)
ORTHOPEDIE	JUDET (R.)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	AUBRY (M.)
	MADURAO (R.)
PARASITOLOGIE	BRUMPT (LC) pr.s.ch.
	CHABAUD (A.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	RUDLER (J) pr.s.ch. (det)
	ABOULKER (P.)
	BARCAT (J.)
	CAUCHOIX (J.)
	DUBOST (C.)
	FAUREL (J.)

		MM.
PATHOLOGIE CHIRURGICALE		FLAFAU (J) GERMAIN (A) GOSSET (J) LAURENCE (G) LORTAT-JACOB (J) OLIVIER (Cl) POILLEUX (F) THOMERET (G) VÉRNE (JM) N... N...
PATHOLOGIE EXPERIMENTALE		LOEPER (J) MAURICE (P)
PATHOLOGIE MEDICALE		HAGUENEAU (J) pr.s.ch. BOUDIN (G) BOUVIER (JB) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) CASTAIGNE (P) CONTE (M) DEROT (M) DOMART (A) LAMOTTE (M) LAROCHE (CP) MACREZ (Cl) MILLIEZ (P) PEQUIGNOT (H) RAMBERT (P) ROYER (P) THIEFFRY (St) TURIAF (J) WOLFROMM (R) N... N...
PEDIATRIE		JOSEPH (R) MOZZIOCONACCI (P) POLONOVSKY (Cl)
PHARMACOLOGIE		LEVY (Melle J) pr.s.ch. N...
PHYSIOLOGIE		BARJETON (D) pr.s.ch. PARROT (J) pr.s. ch. DEJOURS (P)
PHYSIQUE MEDICALE		GOUGEROT (L) N..
PNEUMO-PHTISIOLOGIE		KREISS (B)
PSYCHIATRIE		PICHOT (P)
PSYCHIATRIE INFANTILE		N....
RHUMATOLOGIE		DELBARRE (F)
STOMATOLOGIE		CERNEA (P) CHAPUT (Mme A)
THERAPEUTIQUE		CHASSAGNE (P) PERRAULT (M)
USOLOGIE		KUSS (R)

(III) PROFESSEURS SANS CHAIRE & AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

		MM.
CLINIQUE CHIRURGICALE		AMELINE (A) HUGUIER (J) LEGER (L) PADOVANI (P) ROUX (M)
CLINIQUE MEDICALE		DEYEYFUS (G) KOURILSKY (R) DE SEZE (S) MAYER (M) OFFRET (G) LAPLANE (R) BARUK (H)
CLINIQUE NEUROLOGIQUE		
CLINIQUE OBSTETRIQUE		
CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE		
CLINIQUE PEDIATRIQUE		
CLINIQUE PSYCHIATRIQUE		

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE

M. MOREL

SECRETAIRE

Melle CHAINTREUIL (G)

CONSERVATEUR, CHARGE DE LA DIRECTION

M. le Docteur HAHN (A)

CONSERVATEURS

Miles DUMAITRE (P)
GOICHON (A-M)

BIBLIOTHECAIRES

Mme CONTET (J)
Miles LAURENT (H)
LE NOIR (G)
QUIEVREUX (E)

A ma Mère.

A Aunty

Alain
Clément.

Merci.

A Dr.S. TANNHAUSER (in memoriam)

Dr. JOHN B. SCHEFFER

Dr. PETER JULIAN

Rev. W. PARKER.

A mes amis et bienfaiteurs.

A "Ginette".

Au Mr. Walter ZIMDAHL M.D.

Chronic Disease Institute

Université de Buffalo. New-York.

A Mr. le Professeur Maurice LAMY

Chaire de Génétique Médicale

qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Nos hommages respectueux
et reconnaissants.

S O M M A I R E

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
CAS N° 1 (Walter)	2, 3,
CAS N° 2 (Irene)	4
CAS N° 3 (Viola)	5
CAS N° 4 (Edward)	6
<u>HISTORIQUE</u>	7
<u>PATHOGENIE</u>	8
<u>ETIOLOGIE</u>	9
<u>RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE</u>	10
<u>MANIFEST. CLINIQUE</u>	11
Troubles neuro-psychiques	12
Atteinte hépatiques	12
Manifestations pigmentaires	13
Manifestations osseuses	14
Autres manifestaions secondaires	15
<u>ETUDE DES TROUPELES METABOLIQUES</u>	16
Le cuivre dans le corps	16
Le cuivre dans le D.H.L.	17,18,19,
<u>ETUDE DES ACIDES AMINES DANS LE D.H.L.</u>	20
Calcémie	21
Acide urique	21
<u>ETUDE DES ACIDES AMINES SANGUINS ET URINAIRES</u>	22
<u>AMINO-ACIDURIES DU CAUSEL RENALES</u>	23
<u>EVOLUTION ET PRONOSTIC</u>	24
<u>LA THERAPEUTIQUE</u>	25
B.A.L.....	26, 27,
MOLYBDENUM.....	28,
Pénicillamine.....	29
Les agents chélateurs.....	29
Les résines échangeuses d'ions	30
L'A.C.E.H.	30
<u>CONCLUSIONS</u>	31
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	32

INTRODUCTION

Pendant mon stage interné à l'Hôpital Deaconess, à Buffalo, New York, je rencontrai Walter P. , âgé de 35 ans , atteint de la Dégénérescence Hépatolenticulaire reconnue depuis 13 ans. Il présentait des symptômes typiques de cette maladie: des tremblements des extrémités avec titubation de la tête, une dysarthrie, des anneaux cornéens de Kayser-Fleischer, une hépatomégalie avec perturbation des fonctions hépatiques, des troubles métaboliques caractéristiques.

En l'interrogeant, ma curiosité s'était grandement éveillée quand j'ai appris que d'une fratrie de 9, un frère et deux soeurs étaient décédés à la suite de cette même maladie, et que lui, ainsi que ses soeurs Irene et Viola ont été l'objet de recherches et des essais thérapeutiques divers faits au Chronic Diseases Institute de l'Université de Buffalo, sous la direction de Walter Zimdahl.

Ses parents, ses propres enfants, âgés de 15, 13 et 8 ans, ainsi que ses autres frères et soeurs vivants sont apparemment sains.

Du côté paternel il semble qu'un oncle présentait subitement à l'âge de 54 ans des symptômes de nervosité. De même une tante à l'âge de 42 ans.

Du côté maternelle: la grand'mère a été sujette durant toute sa vie à des "convulsions", et mourut à l'âge de 68 ans. La soeur aînée de cette grand'mère avait aussi des convulsions à partir de 19 ans, et mourut à l'âge de 24 ans à la suite d'une hémorragie de la délivrance. Aucun autre renseignement précis en ce qui concerne les ascendants.

Cette thèse consiste essentiellement dans la présentation de ces 4 malades de la même famille, un exposé des résultats obtenus avec des moyens thérapeutiques divers, et une revue rapide de la littérature actuelle concernant cette maladie

- 2 -

SEJOUR DE WALTER P. A L'HOPITAL DEACONESS

Le 21 décembre 1957, nous avons voulu soumettre le malade au traitement par le BAL suivant les recommandations de Cummings:

1e jour, 2 cc BAL à 10% tous les 6 heures, en 4 fois.

2e " " " 12 " " 2 "

3e " " 1 dose seulement

4e, 5e, et 6e jour..... " " " "

A 10 heures du matin, il recevait une première injection I.M. de BAL en solution huileuse. Six heures plus tard, il recevait une deuxième injection qu'il tolérait bien, sauf légère congestion du visage. Cependant, à la suite de la 3e injection à 22 heures, il développait un érythème généralisé, très prurigineux, prédominant aux extrémités, qui disparut après l'injection de 25 mg de Bénadryl.

A 23 h. 30, il présenta une fièvre à 38.3, et se plaignit de céphalées intenses. La fièvre persista toute la nuit, et après l'injection de 2 heures du matin, l'érythème réapparaissait de nouveau, et devenait bulleux. Il était devenu très irritable et se plaignait de maux de tête intolérables. Le malade semblait même un peu confus et désorienté. Etant donné son état alarmant, et son intolérance au BAL nous avons dû renoncer à la poursuite de ce traitement. Selon la littérature, il semble en effet, qu'environ 50% des malades ne tolèrent pas le BAL et présentent des symptômes semblables. Nous avons donné au malade de l'Aspirine et du Benadryl pendant quelques jours consécutifs, avant que la fièvre et l'éruption cutanée ne disparaissent.

Deux semaines après, nous avons commencé le traitement par le versenate de Ca: 2 gm/jour pendant 5 jours, par voie intraveineuse (1 ampoule=5 cc=1 gm.) Une ampoule était mélangée à 500 cc d'eau stérile, contenant 5% de glucose, administrées à la raison de 2 fois par jour. Le malade semblait bien tolérer ce produit, car il ne présentait ni fièvre, ni éruption cutanée. Il redevenait plus calme, reprenait de l'appétit. Trois jours après le début du traitement, le tremblement avait presque complètement disparu, et il pouvait même "allumer sa cigarette", chose qu'il n'avait jamais pu faire depuis 9 ans.

Lors de son dernier jour de traitement avec le Versenate de Calcium, le malade s'est mis brusquement à trembler violemment, et présenta de nouveau, un érythème généralisé, prurigineux. Sous l'effet de la cortisone (25 mg/jour) et l'application locale de "Calomine Lotion", l'éruption s'est atténuée rapidement.

Une semaine après le traitement au Versenate, le dosage du cuivre dans les urines recueillies au cours de la journée: 367 gammas pour 1250 cc d'urine. Ceci est déjà une nette amélioration, si on considère que le taux initial, avant le traitement était de 570 gammas (1900 cc)

A sa sortie de l'hôpital, le malade s'est montré considérablement amélioré, surtout en ce qui concerne ses tremblements.

Depuis, nous l'avons maintenu au Kémadrin et au phénobarbital, et nous le suivons régulièrement à la consultation externe. Jusqu'à maintenant, son état semble rester stationnaire.

Absence de varices oesophagées à l'examen radiologique.

LES RESULTATS DE L'EXAMEN DE LABORATOIRE (pendant son séjour à l'hôpital)

Formule sanguin normal, avec hémoglobine à 14 gm, une leucocytose à 6800

la différentielle était strictement normale.

Examen chimique et cytologique des urines: strictement normal.

Les examens sanguins:

Albumine 4,2 gm%	Globuline 2,1 gm %
Biliburine 0,6 mg %	Protides totaux 6,6 gm %
B.S.P. 30' 13.3 %	Prothrombine (Quick) 24''
45' 6,9 %	Urée 0,30/Litre
Réaction au Thymol 2,3 U. (turbidité)	Acide urique 0,9 mg %
Réaction à la céphaline (floculation)	Calcium 10,6 mg %
	24h = 3+
	48h = 4+

CUIVRE URINAIRE Dec 17, 1957= 570 gammas/ 24 heures (normal 25-50 gammas/jour)
Jan 5, 1958= 367 " " "

CUIVRE PLASMATIQUE : 15 et 84 gamma respectivement, à ces 2 dates.

- 4 -

CASE NO.2 : IRENE (soeur de Walter)

Décédée le 11 Septembre 1957, à l'âge de 37 ans, atteinte de la Dégénérescence hépato-lenticulaire, reconnue depuis les 16 dernières années, débutant par des tremblements discrets des extrémités, et une légère modification de caractère.

Malgré plusieurs séjours au Chronic Diseases Institute de Buffalo, N.Y., où elle était traité par le BAL, les résines et le versénate, son état général s'est abaissé progressivement au cours des années, avec l'apparition de tremblements vifs du tronc et des extrémités, des épisodes de confusion mentale, et une baisse progressive de la vision.

Les fonctions hépatiques s'étaient légèrement perturbées, mais elle ne présentait ni hépato-mégalie, ni anneaux cornéens de Kayser-Fleischer.

Extrait du rapport de l'autopsie:

CERVEAU: Dégénérescence kystique, avec atrophie marquée des noyaux lenticulaires, surtout le putamen.....la présence du pigment brun-doré du Globus Pallidus et du Locus Niger.....des hémorragies punctiformes du Globus Pallidus.

FOIE : Cirrhose atrophique avec dégénérescence graisseuse. De plus, présence d'un petit hémangiome.

REINS: inflammation chronique du parenchyme rénal avec atrophie des glomérules.
etc.....

-5-

CAS NO. 3: VIOLA (soeur de Walter P.)

Décédée à l'âge de 37 ans à Buffalo State Hospital (institut psychiatrique) à la suite d'une broncho-pneumonie. Avec son frère Walter et sa soeur Irène, elle avait fait plusieurs séjours à Buffalo Chronic Diseases Institute. L'histoire de la maladie remonte à il y ^a 14 ans, quand elle aperçut que sa main droite tremblait spontanément. Ensuite elle se plaignait d'une baisse progressive de la vision. Quoique mariée, elle n'avait jamais pu porter un enfant à terme. Ainsi, au cours des années, elle avait eu 5 avortements spontanés, tous aux environs de quatre mois et demi.

En plus des tremblements qui prédominaient du côté droit ("battement des ailes") elle présentait une pigmentation cutanée généralisée, d'une teinte ardoisée; des anneaux cornéens de Kayser-Fleischer. Ni le foie, ni la rate n'étaient palpables. Les fonctions hépatiques étaient légèrement perturbées.

Le PAL semblait améliorer sa condition physique d'une façon assez remarquable, mais n'avait aucun effet sur son état mental. En effet, 6 mois avant sa mort, la malade manifestait des épisodes de confusion mentale, d'une modification nette de la personnalité, alternant avec des épisodes de dépression, sentiment de culpabilité et agitation. Cet état mental détériorait progressivement et rapidement, le malade devenant hostile et manquant d'hygiène. Peu avant sa mort, la rigidité s'est ajoutée aux tremblements. La parole devenait inintelligible, et la dysphagie était telle qu'on devait la nourrir par voie parentérale.

CAS NO. 4: EDWARD P. (frère de Walter)

Décédé en juillet 1949, âgé de 39 ans. Depuis 1933, il avait fait plusieurs séjours dans les hôpitaux, où à cause des tremblements qu'il présentait, on diagnostiquait successivement: "sclérose en plaques", hystérie, chorée de Huntington etc.

En février 1948, il présenta brusquement une hématomérose, qu'on supposait alors due à un ulcère gastrique. Une laparotomie montra une cirrhose du foie à un stade

continuation du cas no 4

avancé , ainsi qu'une splénomégalie importante. C'est alors qu'on a pu faire le diagnostic rétrospectif de Dégénérescence Hépato-lenticulaire.

Environ 2 mois suivant l'opération, sa famille fut obligée de le mettre à l'asile psychiatrique, à cause des hallucinations qu'il présentait. Il avait alors des tremblements intenses des extrémités, une dysarthrie, une sialorrhée, une expression faciale "figée", et des anneaux cornéens de Kayser-Fleischer bilatéralement. Il rentra chez lui finalement après un séjour de 11 mois à l'asile, mais, 10 jours après, il était de nouveau réadmis à l'hôpital à cause d'une "protrusion" de la paroi abdominale (qui était en fait une hernie ventrale).

A l'hôpital, il avait eu à 2 reprises des hématoméses importantes, et devenait progressivement plus faible. Il mourut un mois plus tard, suite d'une broncho-pneumonie. La famille refusait la permission d'une autopsie.

HISTORIQUE

Les grandes "étapes" de la découverte:

- 1883 Westphal décrit à propos de 2 malades , le "Pseudosclerose".
- 1885 Babinski figure une observation superposable à celle de Westphal.
- 1889 Strumpell rapporte 3 observations de Pseudosclerose, et admet "l'organicité"
- 1901 Baunlin signale le caractère familial de l'affection.
- 1902 Kayser signale un anneau cornéen vert-brun chez un malade atteint de "sclé
-rose en plaques".
- 1909 Fleischer eut l'idée d'un rapport possible entre l'affection neurologique,
cirrhose et pigmentation cornéen.
- 1912 Hoesslin et Alzeimer donnent une base anatomique à la pseudosclerose. Ils
décrivent une dégénérescence des cellules ganglionnaires, et une prolifera
-tion de la macroglie atteignant surtout le noyau lenticulaire et les struc
-tures avoisinantes.
- 1912 Wilson, dans son mémoire original donne une remarquable description anatomo
-clinique de l'affection.
- 1920 Spielmeyer mettent l'accent sur l'unité histopathologique de la pseudoscl
-erose et de la Maladie de Wilson.
- 1921 Hall unit les deux affections sous le nom de Dégénérescence Hépatolenticul
-aire.
- 1930 Kehrer publie la première étude génétique de l'ensemble de l'affection, et
isole sous le nom de "abdominal Wilson", les formes viscérales pures.
- 1930 Haurowitz et Luthy (1931) démontrent une augmentation du taux du Cuivre
dans le foie et le cerveau. (Confirmée plus tard par les travaux de Glaze
-brook et Cummings)
- 1948 Uzman et Denny-Brown mettent en évidence l'importance des troubles du métabo
-lisme du Cu, ainsi qu'une aminoacidurie associé à l'affection.
- 1952 Schienberg et Gitlin prouvent l'existence d'un déficit en céruloplasmine.

LA PATHOGENIE

Dans la conception actuelle, deux théories principales s'affrontent:

- (1) La cause fondamentale de cette maladie est due à une carence en CERULOPLASMINE, dont le défaut de synthèse serait congénital. Il en résulte une augmentation considérable de l'absorption intestinale du Cu, cette absorption étant normalement réglée par le taux de saturation de la céruloplasmine. Les lésions hépatiques, cérébrales, ainsi que l'acido-urique, et les peptides anormaux seraient toutes le résultat d'une intoxication par le Cu, et l'élimination massive de Cu dans les urines serait due à un excès de Cu dans les tissus, et l'impossibilité de résorption de ces complexes peptides-Cu par le rein, suite de lésions tubulaires rénales.

- (2) Selon Uzman, le trouble essentiel est une anomalie du métabolisme protéique. Vraisemblablement génétique, elle aboutirait à la formation de MOLECULES PEPTIDIQUES ANORMALES, ayant une affinité élective pour le Cu. Cet auteur a mis en évidence par électrophorèse, dans le sérum d'un malade atteint de D.H.L., une protéine anormale ayant cette affinité pour le Cu. Porter et Folch ont trouvé également une combinaison anormale Cu-peptide dans le cerveau de sujets atteints de D.H.L.

ETIOLOGIE

L'affection est considérée comme rare, mais loin d'être exceptionnelle, car plus de 200 cas ont été publiés dans la littérature médicale. La maladie frappe surtout les sujets jeunes des deux sexes, entre 15 et 30 ans. Les âges extrêmes de 2 ans et 45 ans ont été relevés. Les formes précoces appartiennent au type "Wilson"; la "Pseudo-sclérose" étant plus

tardive. Les Anglo-saxons, les Israelites semblent plus touchés que les Latins, selon certains auteurs. D'après certains statistiques, la D.H.L. apparait FAMILIALE dans 55% des cas, et sporadique dans 45%. Hall, en 1921 rangeait la D.H.L. dans le cadre des affections hérédo-familiales. Kehrer confirme cette opinion et insiste sur la multiparité particulière des familles atteintes. La transmission apparait du type RECESSIF. On peut assumer qu'un gene recessif de chaque parent est necessive pour que cette maladie se manifeste cliniquement. La CONSANGUINITE des parents est iré-
-quente, ce que montre une étude récente effectuée à l'Institut Rockieller à New York à propos de 26 malades: en effet, cette maladie semble plus iré-
-quente chez ces groupes ethniques où l'on observe plus volontiers des mariages consanguins. 80% des 26 malades étudiés étaient soit juifs, soit italiens. On connaît dans la littérature au moins 5 cas de vrais jumeaux atteints de cette maladie. Nous ne connaissons aucun cas où seulement un des jumeaux en était atteint.

Stadler avait insisté dès 1939 , sur la fréquence dans les familles at-
-teintes, de troubles nerveux (20%) et de troubles hépato-digestifs (15%)
Ces notions ont été confirmées par André et Van Bogaert. Ainsi, dans les familles de malades, on trouve de nombreuses tares physiques ou mentales. Il est intéressant de signaler la fréquence de cancers digestifs (Alajou-
-anine.)

La recherche des troubles biochimiques chez les membres apparemment sains de familles tarées a donné des résultats assez discordants: Heuyer, étudiant 60 membres sains d'une famille atteinte, n'a jamais trouvé d'hyper-
-aminoacidurie, mais dans 5 cas des anomalies de la cuprémie: élevée dans 2 cas, basse dans 3, et 5 fois une baisse du cuivre globulinique

Uzman et Hood ont trouvés par contre une aminoacidurie significative chez 5 des 6 frères et soeurs apparemment sains d'une fraterie atteinte.

La question de traiter les membres "sains" d'une fraterie atteinte présentant les anomalies biochimiques, est un problème intéressant qui est encore à l'étude.

RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE

SYSTEME NERVEUX:

L'opposition entre la Maladie de Wilson et Pseudosclérose sur le plan anatomique n'est absolue que dans les formes typiques. La topographie des lésions est semblable, prédominant sur les noyaux gris, mais avec une diffusion fréquente à la région sous-thalamique, aux noyaux dentelés, à l'écorce cérébelleuse et hémisphérique. Des cellules d'Alzheimer s'observent dans la M. de Wilson, tandis que dans la pseudosclérose, on peut voir à l'examen macroscopique un aspect fendillé de la substance cérébrale ou observer un état spongieux ou kystique. Ces dernières années, on a insisté sur l'importance, dans certains cas, de l'atteinte corticale (Guillain, 1953). Des granulations de Cu peuvent être mises en évidence par des colorations spéciales (acide rubéanique, rhodanine). Okinaka a signalé dans un cas de Maladie de Wilson, des granulations dans des cellules gliales du putamen, mais non dans les cellules ganglionnaires. Les cellules d'Alzheimer, selon certains auteurs, pourraient être des cellules gliales modifiées par surcharge cuprique.

FOIE:

La cirrhose de la D.H.L. est une cirrhose atrophique à grosses nodosités. A la coupe, le foie est morcelé en îlots par des bandes plus ou moins épaisses de sclérose. L'examen histologique montre une vascularisation importante et l'abondance de la régénération parenchymateuse, qui expliquerait sa grande tolérance (Hall). Ailleurs, on peut voir des plages de stéatose, de nécrose, ou même de zones de transformation kystique particulière.

En d'autres points les cellules hépatiques sont normales ou hypertrophiques. Okinaka (1954) a pu mettre en évidence des granulations vertes ou brun-rouges dans les cellules hépatiques, mais non dans les cellules de Kupffer.

Accessoirement, LES AUTRES ORGANES ATTEINTS, sont la cornée, la rate (hyperplasie pulpaire), le pancréas (hypertrophie des îlots de Langerhans),.....etc.

RAPPEL CLINIQUE

La conception actuelle de la Dégénérescence Hépatolenticulaire est celle d'une affection hérédofamiliale qui associe des troubles neurologiques liés à des lésions prédominantes sur le striatum, une cirrhose hépatique habituellement latente, des troubles pigmentaires, surtout oculaires, et des troubles métaboliques.

La forme AIGUE (Maladie de Wilson) se trouve le plus souvent chez le groupe pré-adolescent. La forme CHRONIQUE (Pseudosclérose de Westphal-Strumpell), d'apparition plus tardive, survient chez les adultes jeunes.

Certains auteurs considèrent comme faisant partie de cette "entité":

- (a) Le syndrome de Toni-Debré-Fanconi, avec aminoacidurie massive, ainsi qu'une glycosurie rénale, une hypophosphatémie, une augmentation de la phosphatase alcaline et des fractures multiples.
- (b) L'Aminoacidurie idiopathique juvénile. Ces sujets ne présentent aucun symptôme. Les fonctions hépatiques sont normales et il n'y a pas d'anneau corrénéen. Cette forme existe le plus souvent chez les frères et sœurs d'un sujet atteint de la D.H.L. d'une façon évidente. Elle peut évoluer vers une forme plus grave.

LES TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES

Les tremblements (l'hyperkinésie volitionnelle) est un caractère commun aux deux formes de la D.H.L. Le trouble est surtout marqué au maintien des attitudes. La rigidité wilsonienne est à l'origine de la dysarthrie et de la dysphagie. L'oppositionisme se retrouve dans les renforcements spasmodiques de l'hypertonie wilsonnienne, comme dans la gesticulation de la pseudosclérose. Les troubles psychiques sont habituels dans les deux formes. De petits mouvements athétoides ou choréiformes sont parfois observés. Les signes pyramidaux sont classiquement absents.

L'ATTEINTE HÉPATIQUE

Le caractère essentiel de la cirrhose wilsonienne est d'être le plus souvent asymptomatique. L'interrogation des malades révèle souvent la notion d'un ictère passager, des crises douloureuses abdominales, des hémorragies discrètes. Parfois, on trouve une hépatomégalie, une splénomégalie. L'exploration fonctionnelle du foie donne des résultats variables. Dans l'ensemble, les perturbations portent surtout sur le rapport sérine/globuline, le taux de prothrombine, les tests de floculation et l'épreuve à la B.S.P.

L'atteinte hépatique peut cependant dominer la symptomatologie, comme dans "abdominal Wilson" de Kehrer, où la rapidité de l'évolution conditionnée par l'atteinte splanchnique ne laisse pas aux signes nerveux le temps de s'extérioriser.

Les formes ascitiques sont parmi les plus fréquentes, souvent isolées. Le diagnostic de péritonite tuberculeuse est souvent fait avant l'apparition de signes nerveux.

La forme spénomégalyque se caractérise par la coexistence d'une grosse rate, de signes hématologiques du type dit "hypersplénisme", qui peuvent précéder de plusieurs mois à plusieurs années l'apparition de signes nerveux.

Les auteurs allemands ont décrit des formes neurologiques pures avec absence totale d'atteinte hépatique même histologiquement.

Dans toutes ces formes abdominales de la D.H.L. , le diagnostic ne peut être évoqué que lorsque des signes nerveux existent dans la fraterie, ou lorsqu'on note l'existence d'un anneau de Kayser-Fleischer.

LES MANIFESTATIONS PIGMENTAIRES

L'anneau cornéen de Kayser-Fleischer se retrouve entre 60% à 80% des cas, selon les différents auteurs. Il est présent même avant l'apparition de tout signe nerveux, et dans les formes abdominales de la maladie, y prenant toute sa valeur diagnostique. Cet anneau cornéen typique est visible à l'œil nu sous forme d'une bande circulaire de couleur vert-brunâtre, large de 1 à 5 mm, siégeant à la périphérie de la cornée. L'anneau siège à la face postérieure de la membrane de Descemet, au contact de l'endothélium. Il est formé de petits grains pigmentés, arrondis, juxtaposés. La bilatéralité est de règle mais l'asymétrie est possible.

D'autres modifications oculaires ont été décrites. Ainsi Siemerling et Olof signalaient en 1922 la "pseudo-cataracte", qui est rare et très tardive, observée uniquement dans la maladie de Westphal Strumpell (Denny-Brown).

D'autre part Uzman et Denny-Brown (1948) ont pu voir dans un cas, une zone pigmentée brun-foncée de la sclérotique entourant le limbe. La pigmentation de la rétine a été signalée par Luthy, et une dégénérescence rétinienne particulière a été notée par Pillat (1933). Récemment, dans la littérature

Les zones pigmentées brun-rouge (1945) ont pu voir dans un certain nombre de cas, la formation de la sclérotique autour de la zone pigmentée brun-rouge, et cette sclérotique a été signalée par l'auteur, et elle a été notée par Pillar (1953). Récemment, dans la littérature, on a noté la formation de la sclérotique autour de la zone pigmentée brun-rouge, et cette sclérotique a été signalée par l'auteur, et elle a été notée par Pillar (1953).

Les zones pigmentées brun-rouge (1945) ont pu voir dans un certain nombre de cas, la formation de la sclérotique autour de la zone pigmentée brun-rouge, et cette sclérotique a été signalée par l'auteur, et elle a été notée par Pillar (1953). Récemment, dans la littérature, on a noté la formation de la sclérotique autour de la zone pigmentée brun-rouge, et cette sclérotique a été signalée par l'auteur, et elle a été notée par Pillar (1953).

polonaise, on a publié un cas de "forme abortive" de la D.H.L. avec anneau cornéen, hyperaninoacidurie, hypercuprurie, mais sans participation du foie ni du système nerveux, associé à une héméralopie, lié vraisemblablement à une dégénérescence rétinienne. Le taux plasmatique de Vit.A restait élevé. Dans ce cas particulier, l'administration de doses fortes de Vit.A, ainsi que le traitement par le B.A.L. ne donnaient lieu à aucune amélioration.

La pigmentation cutanée est plus rare que celle de la cornée. Chez les 4 malades présentés dans cette thèse, 2 présentaient une teinte brun-ardoisée spéciale. Cette pigmentation, brônâtre ou gris ardoisée apparaît sous forme de taches ou de larges zones, prédominant sur les parties découvertes. Parfois généralisée, intense, elle a des reflets verdâtre. On a pu insister sur le fait que la D.H.L. apparaît souvent dans des familles dont les membres sains sont très bruns. A l'autopsie, on trouve souvent une pigmentation viscérale.

Ezzo, Rowley et Finnegan ont publiés (1957) le cas de l'association d'une pigmentation cutanée de type verruqueux (acanthosis nigricans) avec la D.H.L., chez une jeune fille de 15 ans.

LES MANIFESTATIONS OSSEUSES

Ces manifestations osseuses^s ont plutôt de constatation récente, et présente un grand intérêt, car des modifications osseuses sont fréquemment retrouvées au cours de cette maladie. Un auteur chinois, F. Ying-K'un (1957) est allée jusqu'à dire que nous devons orienter nos recherches plus spécifiquement vers l'étude du Calcium et du Phosphore sanguin, qui nous fournira peut-être des renseignements d'ordre fondamentale pour mieux comprendre cette maladie.

Des manifestations osseuses à type d'ostéoporose ont été décrits, avec possibilité de fractures spontanées. (Warnock, Von Economo, Kehrer, Luthy) (1958)

Finby et Bearn, faisant une étude chez 20 malade atteint de D.H.L., n'ont trouvés que 6 présentant de structures osseuses normales.



Cooper a décrit un cas où l'aminocidurie était associée à des troubles du métabolisme du calcium et du phosphore, aboutissant à une ostéomalacie.

Bearn a insisté récemment sur la fréquence des anomalies radiologiques à type de fragmentation osseuse, au niveau des articulations, ainsi que la fréquence d'arthroses.

Le rapport exact entre le métabolisme du Cu et les manifestations osseuses ne sont pas encore bien connus. Gubler, utilisant le Cu 64, administré par voie veineuse, signale que la concentration du Cu dans les os et les muscles est bien moindre que celle dans le foie et le système nerveux. Cependant, à cause de leur masse totale, les muscles et les os contiennent plus de 50% du Cu qui se trouve dans le corps. Baxter et Van Wyk ont démontrés que le Cu est essentiel, soit directement ou indirectement à la formation normale des os: en effet une carence de Cu entraîne chez le chien des malformations osseuses. Par contre, dans la DHL, il y a une surcharge de Cu dans le corps. Ce rapport entre le Cuivre et les anomalies osseuses reste à être élucidé.

LES AUTRES MANIFESTATIONS SECONDAIRES

Celles-ci sont inconstantes. On peut citer, en passant:

-des troubles endocriniens qui portent surtout sur la sphère génitale.

(amenorrhée, dysmenorrhée, infantilisme, retard pubertaire)

-des troubles rénaux, du type glycosurie avec glycémie normale, ou hyperphosphaturie avec calcémie et phosphorémie normales.

-des troubles de la glycorégulation avec hyperglycémie ou hypoglycémie.

ETUDE DES TROUBLES METABOLIQUES

LE CUIVRE DANS LE CORPS:

Le cuivre joue un rôle important dans le métabolisme général, particulièrement dans l'érythropoïèse. Chez les animaux, il joue un rôle dans la myélinisation du système nerveux central. Le cuivre est contenu dans les aliments, et, ingéré soit sous cette forme-ci, ou sous forme de médicament. Absorbé par la paroi intestinale, il est éliminé dans les selles, la bile, et les urines. Les expérimentations de Van Ravesteyn chez les sujets normaux ont montrées que l'élimination biliaire du Cu était plus constante que l'élimination fécale. Quand on administre du Cu oralement, environ 25% sont absorbés à travers la paroi intestinale, et le Cu ainsi absorbé, est éliminé lentement. Quand le Cu est administré par voie veineuse, son taux sanguin s'élève immédiatement, suivi d'une chute rapide au bout de quelques heures. Quelques jours après, on note une augmentation temporaire du Cu biliaire, suivie d'une élimination accrue de Cu par les selles. Il n'y a pas de parallélisme entre l'élimination fécale et biliaire du Cu.

Le stockage du Cu dans le foie du fœtus est particulièrement élevé. Son taux de concentration diminue régulièrement pour atteindre le taux normal de l'adulte entre la cinquième et la quinzième année de la vie.

A côté de la D.H.L., une hypercuprémie s'observe dans des états pathologiques divers, tel que la maladie de Hodgkin, la leucose aigue, la schizophrénie, l'infarctus du myocarde...

En 1953, Baxter et Van Wyk ont pu produire expérimentalement une ostéoporose diffuse chez de jeunes chiens nourris d'un régime déficient en Cu. Ces mêmes auteurs ont décrit en plus une anémie chez les chiens, suite d'une carence en Cu.

A côté d'une fraction diffusible, le Cu sérique se présente presque entièrement sous forme d'un complexe métallo-protéine (la céruloplasmine) que Holmberg et Laurell ont pu isolés. La D.H.L. est ¹/exemple même d'une maladie due à la carence d'une protéine spécifique (céruloplasmine).

Dans la circulation générale, le Cu est réparti presque également entre les cellules et le plasma. Dans certaines conditions, la concentration de Cu est augmentée dans le plasma, les cellules, et les organes de stockage de Cu. (la grossesse, la tuberculose, le cirrhose et les états cancéreux)

Cartwright a noté que le taux de Cu plasmatique est augmenté dans des infections diverses. Il a formulé l'hypothèse que le Cu présente des rapports avec les mécanismes de défense de l'organisme. D'autres pensent que cette augmentation traduit simplement une augmentation de l'activité métabolique des cellules.

Le cuivre dans la D.H.L.

L'hypothèse d'un trouble du métabolisme des métaux est déjà ancienne. Rumpell, en 1913 avait signalé le surcharge en Cu du foie et du rein. Mais les travaux essentiels sont ceux de Haurowitz, Luthy, Glazebrook et Cummings. Le foie contient 4 à 15 fois plus de Cu que normalement. Le cerveau et en particulier, les noyaux gris centraux, 6 à 8 fois. Tous les organes présentent cependant une surcharge cuprique, et Cartwright signale que seul le coeur contient un taux normal de cuivre. Cette balance cuprique positive malgré l'élimination urinaire excessive de Cu est due au fait que ces malades absorbe plus de 50% du cuivre ingéré. (Un régime normal contient au dessus de 2 mg de Cu par jour.)

La cuprémie présente un moins grand intérêt, car les résultats sont discordants et différents selon les auteurs. Ainsi Glazebrook (1945) et Cummings (1951) ont trouvés tous les deux une hypercuprémie chez ces malades. Brinton (1947) à propos d'un malade, et Mathews (1952) à propos de 2

malades ont trouvés une cuprémie normale. Chez 3 malades étudiés par Zim-dahl (Walter, Irène et Viola de nos 4 malades), la cuprémie était bas chez les 2 premiers, et de taux normal chez le troisième. Beam(1953) a trouvé une hypocuprémie chez 15 malades, d'une série de 17 étudiés. Chez les 2 autres, la cuprémie était sensiblement normale.

D'après ces statistiques, il semble, qu'en cas de D.H.L., on trouve plus souvent une hypocuprémie qu'une hypercuprémie. Ceci, associé à un taux bas de céruloplasmine, une cuprurie et une aminoacidurie permet à coup sûr de faire le diagnostic de D.H.L. même avant l'apparition des symptômes nettes.

L'étude de la céruloplasmine présente un intérêt fondamental dans la D.H.L. car c'est la seule affection dans laquelle on trouve un abaissement de son taux sanguin. C'est une alpha globuline bleue, isolée en 1948-1951 par Holm-berg et Laurell, qui contient 0,35% de . cuivre et 8 atomes de Cu par molé-cule. Le plasma normal en contient environ 15 à 30 mg par 100 ml, ce qui re-présente 0,5 % des protéines plasmatiques. Lorsque la cuprémie est nor-male, 95% du Cu est lié à la céruloplasmine et donne une réaction indirecte avec le diéthyl-dithiocarbamate de sodium. La céruloplasmine se comporte comme une oxydase vraie.

Schienberg et Kunkel signalent pour la première fois en 1952, le taux très bas de céruloplasmine dans la DHL. (par la méthode spectrophotométrique et la méthode immunochimique) Beam et Kunkel, mesurant l'activité oxydasique du sérum qui est proportionnelle au taux de céruloplasmine, la trouve très diminuée dans la DHL. Ravin a proposé un test colorimétrique de réalisation facile, permettant de juger l'activité oxydasique du sérum, lui paraissant un critère suffisant pour affirmer le diagnostic de DHL.

Schienberg et Morell (1957) faisant des études avec le cuivre radioactif, ont trouvés qu'environ la moitié des 8 atomes de Cu présents dans chaque

molécule de céruloplasmine sont capables d'échanger avec le cuivre radioactif. Ces échanges s'effectuent seulement quand la protéine et le Cu sont mélangés avec une quantité suffisante d'acide ascorbique. Il est probable que la céruloplasmine doit être réduit à sa forme monovalent avant que l'échange puisse s'effectuer.

Le taux de céruloplasmine est élevé au cours de la grossesse, abaissé chez le nouveau-né. D'après Wintrobe, son taux serait également abaissé dans le syndrome néphrotique, avec association d'hypocuprémie et d'hypercuprurie. Il y aurait une fuite rénale de céruloplasmine. Dans la DHL, ces auteurs n'ont jamais pu retrouver de céruloplasmine dans les urines.

A côté de la céruloplasmine, il existe une fraction de Cu plasmatique, donnant une réaction directe, et liée à d'autres protéines: albumine, acides aminés libres, et siderophiles. Il existe aussi une portion de Cu plasmatique sous forme "diffusible" et qui n'est pas liée aux protéines. Ce dernier est responsable de l'augmentation du taux du Cu dans le liquide céphalo-rachidien, et dans les tissus.

Le Cu radioactif a permis de préciser les anomalies du métabolisme cuprique dans la DHL. Administré per os ou par voie veineuse, il reste chez les wilsoniens fixés sur les albumines, alors qu'enormalement il est à la 24e heure presque totalement fixé sur les globulines. Mathews, Bearn et Kunkel (1955) montrent que dans la DHL la chute initiale de la radioactivité du serum est moins rapide que normalement, mais n'observent pas la réascension normale de la courbe entre la 2e et la 4e heure. L'excretion urinaire du Cu 64 est beaucoup plus élevée chez les malades, mais l'élimination fécale est beaucoup plus importante chez les témoins.

Le Cu est le seul métal ^éliminé en excès dans la DHL. Par spectrographie Bearn et Kunkel ont vérifié l'absence, dans les urines, de fer, cobalt, nickel et zinc.

ETUDE DES ACIDES AMINES DANS LA D.H.L.

Depuis les travaux d'Uzman et Denny-Brown, l'hyperaminoacidurie est devenue un élément essentiel du diagnostic de DHL. L'acidoaminémie est normale dans la DHL ce qui élimine le rôle possible de l'insuffisance hépatique à l'origine de l'hyperaminoacidurie. L'hyperaminoacidurie est considérable dans la DHL: 800 à 2000 mg. par 24 heures, selon les malades et les techniques de dosage. La chromatographie montre qu'elle est généralisée. Tous les acides se trouvant normalement dans les urines sont présents à des taux élevés. Mais, au lieu de 4 ou 5 taches normales, il en existe de 10 à 12 du fait des acides aminés qui sont habituellement éliminés en trop faible quantité pour donner une trace visible; (acide aspartique, glutamique, lysine, arginine, cystine, thréonine, ornithine) ou acides aminés qui n'existent pas dans les urines de sujets sains (proline, citrulline). L'excrétion de taurine et de 1 et 3 méthyl-histadine serait au contraire diminuée.

Cette hyperaminoacidurie massive et généralisée varie beaucoup d'un jour à l'autre, ce qui expliquerait certains résultats paradoxaux. Pour Bearn, Kunkel et Stein, elle dépendrait de la composition protidique du régime qui ne modifie pas l'acidoaminurie du sujet sain.

Uzman a insisté sur la PEPTIDURIE avec l'excrétion d'oligopeptides formés surtout d'acides aspartique et glutamique, qui joue un grand rôle dans sa conception pathogénique de la DHL, et lui paraît spécifique.

D'après Dent, Harris et Bickel, dans de très rares cas, l'hyperaminoacidurie peut manquer. Par contre il existe la possibilité de troubles isolés de l'acidoaminurie chez des sujets apparemment indemnes de familles tarées.

Dans certains cas de DHL, des auteurs ont signalés la possibilité d'une élévation de l'excrétion urinaire du PHOSPHORE et d'une GLYCOSURIE, avec phosphorémie et gly-cémie normales. Ces troubles ont permis de rapprocher la D.H.L. du syndrome de De Toni-Debré-Fanconi. D'ailleurs, certains auteurs considèrent ce syndrome comme une forme de la D.H.L.

L'étude des fonctions rénales indique une détérioration progressive de certaines fonctions tubulaires discrètes. Tous ces changements peuvent être attribués au dépôt excessif du Cu dans le parenchyme rénal. Chez ces malades, la "clearance" à l'inuline (C in) est troublée. Il y aurait une augmentation de la clearance du phosphate (C-PO₄). Le rapport C in/ C-PO₄ indique le degré de sévérité du défaut de résorption du phosphate.

CALCEMIE: Classiquement, la calcémie ne subit aucun changement. Cependant, F. Ying-K'un de Pékin (1957) signale que 3 malades (d'une série de 10) avaient un métabolisme calcique négatif; l'in fut traité comme atteint de tétanie sans aucun bénéfice.

L'ACIDE URIQUE: Zimdahl, Talbott, Bishop (1954) chez 2 malades (Walter et Irène de notre série) ont observé une uricémie basse, avec hyperuricémie. L'injection intraveineuse d'acide urique entraînerait une excretion urinaire plus rapide que chez les sujets sains.

ETUDE DES ACIDES AMINES SANGUINS ET URINAIRES

(les tests en rapport avec le catabolisme protidique)

(1) Acides aminés sanguins:

Dans les maladies du foie, on trouve dans le sang une augmentation du taux de plusieurs acides aminés, tels que la méthionine, la glycine, la glutamine, et inconstamment la tyrosine.

(2) Acides aminés urinaires:

Le taux des acides : aminés urinaires est augmenté dans les maladies du foie, mais ceci d'une façon très inconstante. Les techniques chromatographique et microbiologique permettent de mettre en évidence le spectre des acides aminés individuellement dans le sang et les urines.

Ainsi, par des méthodes microbiologiques, certains auteurs ont trouvés une augmentation de l'élimination de méthionine dans les atteintes hépatiques, sans qu'il y ait participation des autres acides aminés essentiels. Cette aminoacidurie sélective et isolée est indépendante du régime, et semble n'avoir aucune importance clinique, quant au diagnostic ou au pronostic de la maladie. (Experimentalement, on a pu provoquer, chez l'animal, une aminoacidurie massive avec un régime déficient en acides aminés sulfurés.)

Les techniques chromatographiques ont pu mettre en évidence dans le cas de la dégénérescence hépato-cellulaire fatale, une élimination massive des acides aminés, toutefois avec une prédilection pour la cystine et la thréonine.

Le cas particulier de la tyrosinurie:

Le dosage de la tyrosine urinaire est une méthode simple et pratique pour évaluer le degré de l'atteinte hépatique. Elle traduit une autolyse du parenchyme hépatique. Elle n'est pas spécifique de la dégénérescence hépatocellulaire, car son taux est élevé aussi bien dans les lésions

cancéreuses hépatiques, que dans les cholestases extrahépatiques. On considère qu'un taux de 100 mg/ 100 ml et au dessus, traduirait une autolyse massive et continue.

Nous disposons actuellement de 2 méthodes faciles pour détecter la présence de la tyrosine dans les urines:

(a) Méthode Qualitative: Test de Milton, avec le réactif de Milton (qui contient de l'acide nitrique, du mercure et de l'eau distillée). On porte l'urine à l'ébullition dans une tube à essai. Ensuite, on ajoute quelques gouttes du réactif: si la tyrosine est présente, un précipité rouge-brique se forme. Les salicylates et les barbituriques donnent un précipité jaune, qui vire au rouge lorsqu'on ajoute un excès d'acide nitrique.

(b) La méthode quantitative ou la méthode à la tyrosinase: Des méthodes plus spécifiques faisant usage de l'enzyme "la tyrosinase" ont été décrites récemment par Lichtman.

LES AMINOACIDURIES DE CAUSE "RENALES".

Harris et ses associés ont fait une étude intéressant à ce sujet (1957). Ils classent dans cette catégorie, la cystinurie, la galactosémie et la maladie de Hartnup. Cette dernière maladie a été décrite par Dent, Baron etc. en 1956, et consiste en l'association d'une aminoacidurie constante, avec d'autres anomalies biochimiques, une ataxie cérébelleuse, et une éruption cutanée ressemblant à la pellagre.

Dans la cystinurie et la maladie de Hartnup, la dysfonction tubulaire rénale est constante, et dure probablement toute la vie. Dans la galactosémie, celle-ci est

réversible en modifiant la teneur d'hydrate de carbon du régime. Dans chaque cas le caractère de l'excretion des acides aminés et par conséquent celui de la lésion tubulaire est spécifique.

Ces désordres de cause génétique présentent un interet tout à fait special, car ces sujets présentent des lésions "spécifiques" qu'on n'arrivent pas à reproduire par des moyens experimentaux ordinaires.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Très variable. D'une facon general, la Maladie de Wilson évolue en moins de 3 ans, tandis que dans la pseudo-sclerose, des survies de quinze à vingt ans sont fréquentes. L'évolution est progressive, mais se fait par poussées spontanées ou déclenchée par un épisode intercurrent. La mort survient le plus souvent à la suite d'une infection, ou dans un tableau d'insuffisance hépatique terminal.

Les thérapeutiques actuelles de déplétion cuprique peuvent apporter des améliorations notables, mais transitoires, et il ne semble pas que le pronostic à lointaine échéance soit encore modifié.

LA THERAPEUTIQUE:

- (1) On avait préconisé un régime pauvre en Cu, mais ceci est difficile à obtenir;
- (2) L'emploi de sulfite de potassium (20 mg trois fois dans la journée).

Il a pour effet une réduction de l'absorption du Cu intestinale. Selon Cartwright, cette dose a pu provoquer une augmentation de l'élimination du Cu fécal, avec passage d'une balance cuprique positive à une balance négative.

- (3) Le régime hyperprotidique, les hydrolysats de caséine (Cartwright) semblent améliorer les symptômes hépatiques, mais n'a aucun effet sur les symptômes nerveux. Un tel régime augmente l'élimination urinaire du Cu. Les facteurs lipotropes, tels que choline et méthionine, sont des adjuvants importants.
- (4) La CERULOPLASMINE: a été employée par Bickel (1956) chez 3 malades. A la dose de 1 g en perfusion veineuse d'une heure et demi on obtient la normalisation de l'activité oxydasique du sang, mais des accidents de collapsus sont à redouter. Une amélioration appréciable aurait été obtenue dans un cas par perfusion quotidienne de 600 à 800 mg. Nous n'avons pas encore un recul de temps suffisant pour juger de l'efficacité de cette nouvelle méthode thérapeutique "de remplacement".
- (5) Le Cytochrome C, le succinate de sodium et les vitamines du groupe B ont été essayés par Zelman et Gilbert pour lutter contre l'anoxie tissulaire qui leur paraît un facteur important de la maladie.
- (6) Le traitement symptomatique garde sa valeur. L'emploi des antiparkinsoniens de synthèse peut, en particulier, améliorer, dans une certaine mesure les malades

VOIR PLUS LOIN: traitement par le BAL, les résines, le versenate, l'ACTH,
la penicillamine, la molybdène....

RESULTAT DE TRAITEMENT AVEC LE B.A.L.

Le B.A.L. (British Anti-Lewisite) ou le 2-3 dimercaptopropanol, du fait de ses deux groupements -SH, est avide des métaux lourds comme le cuivre. Les premiers essais thérapeutiques dans la DHL sont dus à Cummings, à Porter, puis à Denny-Brown. En France, à Heuyer, Boudin et Pépin.

Le B.A.L. se présente sous forme d'une solution huileuse à 10%. Il s'administre par voie intramusculaire à des doses de 3 à 5 mg/kg, qui peuvent être répétées à intervalles minimums de 4 heures. Une réaction locale fugace est possible, parfois pseudo-phlegmonneuse. Dans 1% des cas, avec 3 mg/kg, on observe une réaction générale: céphalées, sensation de brûlure au niveau des lèvres, des yeux, de la gorge, nausées, vomissements, larmoiement, salivation, odontalgies, crampes musculaires, impressions de constriction thoraciques. Ces manifestations cèdent en quelques heures. On a pu signaler, au cours du traitement par le B.A.L., une hématemèse, (Denny-Brown et Porter), un accès maniaque (Boudin), une agranulocytose (Hornbostel), une leucopénie (Drew). La tolérance est d'autant meilleure que le surcharge cu-prique est plus importante.

Dans les premiers essais, Cummings utilisait une solution à 5%: 4ml 4 fois le premier jour, 2 fois les 2 jours suivants, et 1 fois les 3 derniers jours de la cure, répétée plusieurs fois à 15 jours d'intervalle.

Il n'existe pas encore de règle d'administration du BAL dans la DHL. Ainsi Boudin et Pépin en France utilisent la solution à 10% en ampoules de 2 ml: 3 fois 2 ml les 2 premiers jours, 2 fois 2 ml les 2 jours suivants, et une fois 2 ml pendant 4 jours, soit en tout 2,8 g dans une cure d'attaque, qui est répétée tous les mois, puis tous les 2 mois.

Les résultats sont assez variables d'un cas à l'autre. Du point de vue biologique, la mobilisation du Cu tissulaire explique une hypercuprémie inconstante, et l'augmentation de l'hypercuprurie précoce, maximum au 2e, 3e jour où elle peut être de 2 à 4 fois et plus égale au taux de départ. Mais, dès le 4e, 5e jour, la cuprurie revient à son taux habituel.

La diminution du Cu tissulaire est parfois objectivée par la diminution de l'opacité et de la couleur de l'anneau cornéen (Denny-Brown, Porter, Zim-dahl), la régression d'une cataracte (Hornbostel).

Sur le plan clinique, l'amélioration quand elle survient, porte essentiellement sur les signes neurologiques. L'évolution peut paraître stoppée, une régression plus ou moins importante, parfois spectaculaire, des symptômes peut être observée. Elle survient, en règle générale 2 ou 3 semaines après une cure, mais la rechute dans les 2 à 8 mois suivants impose la reprise du traitement, qui s'avère de moins en moins efficace.

L'effet sur les troubles hépatiques est plus difficile à juger. Dans quelques cas, une amélioration biologique et clinique a été obtenue. Warnock a pu voir regresser une forme portale. Dans l'ensemble, le BAL ne paraît pas avoir beaucoup modifié le pronostic de la DHL, mais les améliorations obtenues, mêmes temporaires, ne sont pas à négliger et un traitement ultra précoce pourrait peut-être s'avérer plus efficace.

RESULTATS DE TRAITEMENT AVEC LE MOLYBDENUM

Le molybdenum est administré par voie buccale sous forme de molybdate d'ammonium (5 à 20 mg par kilo et par jour). On donne aussi des suppléments de sulfates (5 g. de sulfate de sodium par jour) , car il semble en effet que le sulfate inorganique était nécessaire pour exercer un effet freinateur sur le stockage du cuivre. (Dick, 1953)

La base logique de l'administration du molybdenum est dû aux observations de Dick et Bull, où l'on trouve que les animaux vivant dans des paturages riches en molybdenum développaient des signes de carence en Cu, avec en même temps une diminution de la concentration du Cu dans le foie.

Chez les être humains, les risques semblent insignifiants, car les expérimentations animales ont démontré une très faible toxicité de ce métal lourd. (Fairhall, 1945)

Bickel, Neale et Hall (1957) chez 3 malades, ont trouvé une augmentation de 50% d'excrétion urinaire du Cu, et de 100 % le taux de Cu dans les selles chez deux, tandis que chez le troisième malade, malgré 2 semaines de traitement, il n'y avait aucun changement de l'excrétion de cuivre.

RESULTAT DE TRAITEMENT AVEC LA PENICILLAMINE

La Pénicillamine (diméthylcystine) a été préconisé par Walsche, à la dose de 0,50 à 1,50 g par jour, en capsules de 300 mg de chlorure de diméthylcystéine^e absorbées avant les repas. Dans 5 cas sur 6, l'augmentation de la cuprurie a été supérieure à celle obtenue par le BAL ou le Versenate. L'auteur fait cependant une réserve sur les traitements de longue durée, craignant un bloc possible de la cystéine au niveau du foie avec carence en cet amino-acide.

RESULTAT DE TRAITEMENT AVEC LES AGENTS CHELATEURS

Le "Versene", (versenate de calcium ou EDTA calcique) fut d'abord employé en 1953 pour le traitement de l'intoxication saturnine, à cause de son pouvoir de mobilisation du plomb tissulaire, et son élimination urinaire. En 1954 Zimdahl, Hyman et Stafford eurent l'idée de l'employer pour le traitement de la maladie de Wilson.

Par voie orale, on administrait journalièrement 30 mg/kg pendant 5 jours, repos de 5 jours, ensuite le traitement est répété pendant 5 jours. Pendant la deuxième période de la cure, la dose journalière est augmentée à 60 mg.

La voie veineuse est préférable: 1 g dans 500 ml de serum glucosé isotonique en perfusion, matin et soir. Ces auteurs préconisent deux cures de 5 jours séparées de 2 jours de repos. L'augmentation de la cuprurie est important, les résultats étant plus constants quand le versenate est administré par voie parentérale. Certains auteurs pensent cependant, que le Cu est trop solidement fixé dans l'organisme pour pouvoir être mobilisé de façon efficace par EDTA calcique. Il paraît intéressant d'associer le versenate au BAL: le résultat thérapeutique sera d'autant plus efficace.

RESULTAT DE TRAITEMENT AVEC LES RESINES ECHANGEUSES D'IONS

En particulier, le "sulphonate-polystyrène" ou "carbo-résin" à raison de 15 g 3 fois par jour. Ces résines ont pour effet une augmentation de l'élimination fécale du Cu, et par la suite une balance cuprique négative. Ceci s'observe aussi bien chez le malade, avec amélioration clinique importante (Zimdahl) que chez le témoin. Quand on administrait au malade, en plus de son régime normal, 3000mg de Cu oralement, on n'obtient pas une balance cuprique négative: ceci démontre la nécessité de maintenir ces malades à un régime aussi pauvre en Cu que possible.

Dans les traitements continus, le Cu peut devenir réfractaire et résistant à l'absorption par les résines. Il faut alterner des périodes de traitement d'un mois avec des périodes de repos de 2 semaines.

Les résines semblent influencer aussi l'excrétion des acides aminés, sans que leur taux d'élimination urinaire soit parallèle à celui du cuivre.

RESULTAT DU TRAITEMENT AVEC ¹A.C.T.H.

Lahey et ses associés ont signalés en 1953 que l'administration de l'ACTH provoquait constamment une chute de la cuprémie chez les leucémiques.

Chez les sujets sains, l'emploi de l'ACTH ne présente aucun effet sur le métabolisme du Cu.

Dans un cas de DHL ("Walter") nous avons administré pendant 6 jours 20 U d'ACTH. Pendant les 3 premiers jours de traitement, il présentait une balance cuprique négative nette. Cependant les 3 jours suivants, la balance cuprique redevenait positive. A cause de la détérioration rapide de l'état général du malade après l'administration de ce médicament, nous n'avons pas osé répéter cette expérience. La signification de cette observation n'est pas claire, et ne permet pas de tirer des conclusions.

V U

et l'Université

de l'Université de Paris

signé : Jean Béraud

Secrétaire de la Faculté de Médecine de Paris

V U

LE DOYEN

signé : Léon Bérard

CONCLUSIONS

CETTE THESE COMPORTE:

(1) Une étude clinique de 4 cas de Dégénérescence Hépato-lenticulaire, (deux frères et deux soeurs) d'une fraterie de 9. Les autres membres de la famille sont apparemment sains. Les 4 malades étudiés présentaient tous des tremblements avec rigidité dystonique survenus après la vingtième année de la vie, (Pseudosclérose de Westphal-Stumpell), des perturbations des fonctions hépatiques, sans hépatomégalie notable. Chez 3, nous avons retrouvés les anneaux vert cornéen de Kayser-Fleischer. Une pigmentation cutanée d'une teinte ardoisée est présente chez une malade, des troubles mentaux et émotionnels chez tous les 4, à des degrés variables. Chez 3 malades, nous avons trouvés les troubles métaboliques caractéristiques (hyperaminoacidurie, cupriurie etc.) Trois de ces malades étudiés moururent par la suite dans un tableau de cachexie terminal. Un des malades présentait un tableau d'hypertension portale avec hématomèse. L'autopsie d'un des malades décédés révélait une dégénérescence kystique des noyaux lenticulaires, avec la présence de pigments, associée à une dégénérescence graisseuse et modifications cirrhotiques du foie.

(2) Un exposé des résultats obtenu avec des moyens thérapeutiques divers: sulfite de potassium, ACTH, Penicillamine, molybdène, les agents chélateurs, les résines échangeuses d'ions, le BAL....ces 3 derniers ayant pour effet une mobilisation du cuivre tissulaire, avec augmentation de l'élimination de Cu par les urines, avec amélioration clinique qui porte essentiellement sur les signes neurologiques.

(3) Un bref rappel de la clinique, l'étiologie, la pathogénèse, l'anatomopathologie, et l'étude métabolique de la dégénérescence hépato-lenticulaire.

BIBLIOGRAPHIE:

- Bishop, Zimdahl, Talbott: "L'acide urique chez 2 cas de DHL" Proc. Soc. Exper Bio and Med 86:440 July 54
- Zimdahl, Hyman, Stafford "L'effet des médicaments sur le métabolisme de Cu dans DHL...et chez les sujets sains" J. Lab Clin Med May 54
- Zimdahl, Hyman, Cook "métabolisme de Cu dans la DHL" Neuro Aug 53.
-
- Alajouanine, Bertrand, Boudin, pépin "Etude anatpmoclinique, bio, et chimique d'un cas de pseudo-sclerose" rev. neuro Nov 55.
- Bearn "M. de Wilson. Un trouble congénital du métabolisme à manifestations multiples" Am J Med May 57
- Bearn, Kunkel "Etude métabolique dans la maladie de Wilson à l'aide du Cu 64" J Lab Clin Med April 55
- Boudin, Pépin "La DHL, nouvelle affection métabolique" Presse med rev 54
- Cartwright, Hodges, Gubler, Mahoney, Daum, Wintrobe, Bean "Etudes sur le métabolisme de Cu dans DHL" J Clin Invest Nov 1954.
- Zimdahl, Hansl, Hyman, Luparello "Etudes sur le DHL" J Lab Clin Med July 56.
- Hodges, Kirkendall, Gubler "Quelques aspects de la fonction rénale dans DHL" J Lab Clin Med Mar 56
- Lamy, Nick, Jammet, Aussanmaire, Grasset "Maladie de Wilson, apparition de signes neurologiques 3 ans après l'installation d'une cirrhose hypersplénomégaly" Revue neuro 1955, 93, No.3
- Loiseau "Notions actuelles sur la cirrhose wilsonienne" Rev internat Hépat, 1956, 6
- Porter, Folch "Fractions protéiniques cérébrales contenant du Cu chez le sujet normal et dans la M. de Wilson" Arch of neuro-pschiat Jan 1957
- Ravin "Test rapide pour la DHL" Lancet May 1956
- Uzman, Iber, Chalmers, Knowlton "Le mécanisme du dépôt du Cu dans le foie dans DHL" Am J Med Sc May 1956
- Uzman, Jackus "L'anneau de K-F: étude histochimique et électromicroscopique" Neuro May 1957
- Walsche "La pénicillamine, un nouveau traitement oral de la M. de Wilson" Amer J Med Oct, 56
- Bearn "M. de Wilson: troubles de métabolisme avec des manifestations multiples" Am J Med 1957, 22
- Bearn, Yu, Gutman "Renal function in Wilson's disease" (fonction rénal dans DHL) J Clin Invest 1957, 36
- Bearn "Les aspects biochimique et génétique de la M. de Wilson" Am J Med 1953, 15
- Denny-Brown, Porter "L'effet de BAL dans la DHL" N Eng J Med 1951, 245
- Uzman, Denny-Brown "L'Aminoacidurie dans la DHL" Am J Med Sc. 1948, 215
- Schienberg, Gitlin "la carence de céruloplasmine chez les malades atteints de DHL" Science 1952, 116
- Bickel, Neale, Hall "L'emploi de molybdène dans le traitement de DHL" Quart J Med, Oct 57
- Ezzo, Rowley, Finnegan "L'association de la DHL et l'acanthosis nigricans" AMA archives of Int Med, 1957
- F. Ying K'un "étude de 10 cas de DHL" Chinese Med J, 1957 août.

